

**Laser surgery system with dynamic cooling of biological tissue**

B20

**Publication number:** DE19512481**Publication date:** 1995-10-12**Inventor:** NELSON J STUART (US); MILNER THOMAS E (US);  
SVAASAND LARS O (NO)**Applicant:** UNIV CALIFORNIA (US)**Classification:****- International:** A61B18/02; A61B18/20; A61F9/007; A61N5/06;  
A61B17/00; A61B17/32; A61B18/00; A61B18/22;  
A61B18/00; A61B18/20; A61F9/007; A61N5/06;  
A61B17/00; A61B17/32; (IPC1-7): A61B17/36**- european:** A61B18/02D; A61B18/20H**Application number:** DE19951012481 19950404**Priority number(s):** US19940222976 19940405**Also published as:**

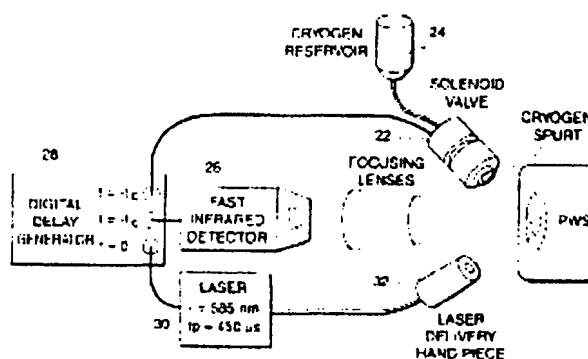
US5814040 (A1)

JP8317933 (A)

Report a data error here

**Abstract of DE19512481**

The laser surgery system has a selected area of epidermal tissue cooled for a defined time duration, to obtain a defined dynamic temp. gradient within tissue using a cryomedium jet. The cooled area of tissue includes the area subsequently treated by the laser and the immediately surrounding area, the later prevented from damage by the laser due to its reduced temp. Pref. the tissue is cooled by a pulsed cryomedium jet, directed onto the surface of the skin via an electronically- controlled magnetic valve (22), the obtained skin temp. measured via a rapid-response IR detector (26), triggered via a digital delay stage (28), simultaneously controlling the magnetic valve and the laser (30).



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 195 12 481 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 B 17/36**

②1 Aktenzeichen: 195 12 481.2  
②2 Anmeldetag: 4. 4. 95  
④3 Offenlegungstag: 12. 10. 95

DE 195 12 481 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1  
05.04.94 US 222976

⑦1 Anmelder:  
The Regents of the University of California, Oakland,  
Calif., US

⑦4 Vertreter:  
Tiedtke, Bühling, Kinne & Partner, 80336 München

⑦2 Erfinder:  
Nelson, J. Stuart, Irvine, Calif., US; Milner, Thomas  
E., Irvine, Calif., US; Svaasand, Lars O., Trondheim,  
NO

⑥4 Vorrichtung und Verfahren zum dynamischen Kühlen von biologischen Geweben für die thermisch  
vermittelte Chirurgie

⑤7 Das dynamische Kühlen der Epidermis eines Feuermal-Pa-  
tienten, welcher sich der Lasertherapie unterzieht, erlaubt  
die Maximierung der thermischen Schädigung des Feuer-  
mals, während gleichzeitig die unspezifische Schädigung  
der normalen darüberliegenden Epidermis minimiert wird.  
Ein Kryomittel-Strahl wird für eine festgelegte kurze Zeitdau-  
er in der Größenordnung von einigen zehn Millisekunden der  
Hautoberfläche zugeführt, so daß die Kühlung auf die  
Epidermis lokalisiert bleibt, während die Temperatur der  
tieferen Feuermalgefäße im wesentlichen unverändert  
bleibt. Das Ergebnis besteht darin, daß die epidermale  
Denaturierung und Nekrose, welche normalerweise an unge-  
kühlten laserbehandelten Hautstellen auftritt, nicht auftritt  
und, daß eine klinisch signifikante Bleichung der Feuermale  
an den dynamisch gekühlten Stellen zeigt, daß eine selektive  
Laser-Fotothermolyse der Feuermal-Blutgefäße erreicht  
wird. Zusätzlich reduziert die dynamische epidermale Küh-  
lung die Beschwerden des Patienten, die normalerweise mit  
der Therapie mit dem Blitzlampen-gepumpten Farbstoff-Im-  
pulsiaser verbunden sind.

DE 195 12 481 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 08. 95 508 041/434

17/27

## Beschreibung

Diese Erfindung wurde mit Unterstützung der Regierung vorgenommen, die unter der Bewilligung Nr. 1R03RR6988-01 durch das nationale Institut für Gesundheit zuerkannt wurde. Die Regierung hat bestimmte

5 Rechte an dieser Erfindung.

Die Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der Laserchirurgie und insbesondere auf die thermische Behandlung von biologischen Geweben mit Laserimpulsen.

Das veranschaulichte Ausführungsbeispiel der Erfindung wird im folgenden im Zusammenhang der Behandlung von Feuermal-Muttermalen in menschlicher Haut beschrieben, obgleich der Anwendungsbereich der  
10 Erfindung viel breiter insofern ist, daß sie bei allen Formen der thermischen Chirurgie angewandt werden kann. Ein Feuermal ist eine angeborene, progressive Gefäßmißbildung der Dermis, welche die Kapillaren und möglicherweise die perivenularen Nerven einschließt. Feuermale treten bei ungefähr drei Prozent von eintausend Lebendgeborenen auf. Obgleich Feuermalen überall auf den Körper angetroffen werden können, erscheinen sie hauptsächlich im Gesicht und werden über der Dermatomeverteilung des ersten und zweiten Nervus trigeminus  
15 festgestellt.

In der frühen Kindheit sind Feuermale schwach rosafarbene Flecken, aber die Läsionen tendieren dazu, in progressiver Weise purpurrot nachzudunkeln, und in mittlerem Alter erhöhen bzw. vergrößern sie sich oft als ein Ergebnis der Entwicklung von Gefäßpapeln oder Knötchen und gelegentlich Tumoren. Die Hypertrophie des darunterliegenden Knochens und des weichen Gewebes tritt bei ungefähr zwei Dritteln der Patienten mit einem  
20 Feuermal auf, und führt zur weiteren Entstellung der Gesichtszüge von vielen Kindern.

Der Stand der Technik der Behandlungen von Feuermalen beinhaltet die Skalpell-Chirurgie, ionisierende Strahlung, Hauttransplantation, Dermabrasion, Kryochirurgie, Tätowierung und Elektrotherapie. Die klinischen Ergebnisse sind aufgrund der kosmetisch unakzeptablen Narben nach der Behandlung als nicht zufriedenstellend angesehen worden. All diese Verfahren des Stands der Technik werden aus diesem Grunde nicht mehr als  
25 erfolgversprechende bzw. anwendbare Wahlmöglichkeiten der Behandlung betrachtet.

Ein Blitzlampen-gepumpter Farbstoff-Impuls laser bietet aufgrund der Fähigkeit, selektiv Hautblutgefäße zu zerstören, eine bessere Möglichkeit und Therapie. Das die Epidermis passierende Licht wird vorzugsweise durch das Hämoglobin absorbiert, welches das hauptsächliche Chromophor im Blut in den erweiterten Kapillaren in der oberen Dermis ist. Die Strahlungsenergie wird in Wärme umgewandelt, welche die thermische Schädigung und Thrombose in den getroffenen Gefäßen verursacht. Dem Stand der Technik zugehörige Untersuchungen  
30 haben gezeigt, daß der Blitzlampen-gepumpte Farbstoff-Impuls laser bei der großen Mehrheit der pädiatrischen und erwachsenen Patienten gute Ergebnisse nach sich zieht.

Histopathologische Untersuchungen von Feuermalen zeigen eine normale Epidermis, die einen abnormen Plexus von erweiterten Blutgefäßen bedeckt, die sich in einer Schicht der oberen Dermis befinden, wie in der Schnittansicht gemäß Fig. 1 schematisch gezeigt ist. Die vorherrschenden endogenen Hautchromophoren, die das durch den Blitzlampen-gepumpten Farbstoff-Impuls laser erzeugte Licht mit der Wellenlänge von 585 Nanometer absorbieren, sind Melanin und Hämoglobin. Deshalb bildet die darüberliegende epidermale Pigmentschicht eine Barriere oder ein optisches Schild, welche(s) das Licht zuerst passieren muß, um die darunterliegenden Feuermal-Blutgefäße zu erreichen. Die Absorption von Laserenergie durch das Melanin verursacht  
40 eine lokale Erwärmung in der Epidermis und reduziert die die Blutgefäße erreichende Lichtdosis, wodurch die in den getroffenen Feuermalen erzeugte Wärmemenge vermindert wird und was zu einer suboptimalen Bleichung der Läsion führt.

Das Verhältnis der in den Feuermalen erzeugten Wärme zu der in der Epidermis ist ein Maß der relativen Erwärmung des Feuermals relativ zu der Epidermis. Die besten klinischen Ergebnisse werden bei einem sich der Lasertherapie unterziehenden Feuermal-Patienten erzielt, wenn bei dem Patienten das Verhältnis der in dem Feuermal erzeugten Wärme zu der in der Epidermis größer als oder gleich eins ist. Unglücklicherweise ist bei vielen Läsionen die Schwelle für die der Lasertherapie folgenden epidermalen Schädigung sehr nahe an der Schwelle der permanenten Bleichung des Feuermals.

Ein Verfahren, welches ausprobiert worden ist, besteht in der Anwendung von Eiswürfeln auf der Hautoberfläche vor der Laserbehandlung, B. A. Gilchrest u. a., "Chilling Port Wine Stains Improves the Response to Argon Laser Therapy" ("Das Kühlen von Feuermalen verbessert die Reaktion auf die Argonlasertherapie"), Plast. Reconstr. Surg. 1982, 69: 278-83. Diese Behandlungen sind jedoch weder völlig zufriedenstellend bestätigt worden, noch haben sie zu einer wesentlich verbesserten therapeutischen Reaktion, d. h. einer verbesserten Bleichung des Feuermals geführt.

Bei anderen dem Stand der Technik zuzurechnenden Versuchen zur Schaffung einer Oberflächenkühlung der Epidermis wurden mit Eis-gefüllte Plastikbeutel verwendet, die für fünf Minuten auf die Hautoberfläche aufgelegt wurden, wurde komprimiertes Freongas während der Bestrahlung verwendet, oder außerdem wurde untersucht, gekühltes Wasser direkt auf die Fläche zu sprühen, die bestrahlt wird, A. J. Welch u. a., "Evaluation of Cooling Techniques for the Protection of the Epidermis During ND-YAG Laser Irradiation of the Skin" ("Bewertung von Kühlverfahren zum Schutz der Epidermis während der ND-YAG-Laser-Bestrahlung der Haut"), Neodymium-YAG Laser in Medicine, Stephen N. Joffe editor 1983. Diese Untersuchungen wurden jedoch an Schweinekadavergewebe vorgenommen und es wurden normalerweise Kühldauern von 2 bis 14 Sekunden angewandt. Die berichteten Ergebnisse mit Freon waren nur bei 28,5 Prozent der Fälle gut, bei einigen Fällen wurde die Hautoberfläche vorübergehend gefroren und in anderen wurde festgestellt, daß der Freonstrahl die Hautoberfläche unterkühlt.  
65

Deshalb ist eine Methodik oder Vorrichtung notwendig, welche in effektiver Weise verwendet werden kann, um einheitlich positive Ergebnisse zu schaffen, die eine Behandlung von tieferen oder ausgewählten Schichten von Gewebe ohne eine unspezifische Schädigung der oberen oder nicht ausgewählten Schichten gestattet.

Die Erfindung besteht in einem Verfahren zur Anwendung des dynamischen Kühlens, um eine Fotothermolyse von ausgewählten verborgenen Chromophoren bzw. Chromosphären (chromospheres) in biologischen Geweben auszuführen. Das Verfahren weist die Schritte auf: Kühlen eines ausgewählten Abschnitts des biologischen Gewebes, um einen festgelegten dynamischen Temperaturverlauf zu erzielen, und Bestrahlen des ersten Abschnitts und eines zweiten Abschnitts des biologischen Gewebes, um den zweiten Abschnitt des biologischen Gewebes thermisch zu behandeln, während der erste Abschnitt des biologischen Gewebes im wesentlichen unbeschädigt bleibt. Im Ergebnis kann der zweite Abschnitt des biologischen Gewebes ohne die Schädigung des ersten Abschnitts laserbehandelt werden.

Der erste Abschnitt des Gewebes liegt angrenzend dem zweiten Abschnitt, und der Schritt der Bestrahlung des zweiten Abschnitts weist den Schritt der Bestrahlung des zweiten Abschnitts des biologischen Gewebes durch den ersten Abschnitt hindurch auf.

Das biologische Gewebe ist bei dem veranschaulichten Ausführungsbeispiel Haut. Der erste Abschnitt ist die Epidermis und der zweite Abschnitt ist die Dermis, die unterhalb des in der Epidermis enthaltenen Melanins liegt. Der Schritt der Schaffung eines festgelegten dynamischen Temperaturverlaufs schafft im wesentlichen nur in der Epidermis einen dynamisch Kühlverlauf.

Der Schritt der Schaffung eines festgelegten dynamischen Temperaturverlaufs wird durch die Bereitstellung eines kryogenischen Strahls bzw. eines Kryomittel-Strahls auf das biologische Gewebe an einer Stelle ausgeführt, welche später bestrahlt wird. Der Kryomittel-Strahl besteht aus Kryomittel-Tröpfchen oder einem Nebel.

Das Verfahren kann als die Schaffung einer Wärmesenke gekennzeichnet werden, die thermisch an den ersten Abschnitt des biologischen Gewebes gekoppelt ist. Der Schritt der Schaffung einer Wärmesenke weist den Schritt der Beseitigung einer Luft/Oberflächen-Isolationsbarriere an dem ersten Abschnitt des biologischen Gewebes auf.

Der Schritt der Bereitstellung des Kryomittel-Strahls zu dem ersten Abschnitt des biologischen Gewebes weist den Schritt der Aufbringung einer Flüssigkeit mit einer festgelegten Kühltemperatur auf die Oberfläche des ersten Abschnitts des biologischen Gewebes auf. Die Flüssigkeit hat einen Siedepunkt unterhalb der normalen Temperaturen des ersten Abschnitts des biologischen Gewebes und der Kryomittel-Strahl hat eine Zeitdauer, die ausreicht, um einen Temperaturabfall von ungefähr 40—50 Grad Celsius an der Oberfläche des ersten Abschnitts des biologischen Gewebes zu schaffen. Die Dauer des Kryomittel-Strahls hat die Größenordnung von einigen zehn Millisekunden.

Das Verfahren kann ferner den Schritt der Wiederherstellung eines festgelegten dynamischen Temperaturverlaufs in dem ersten Abschnitt des biologischen Gewebes nach der Bestrahlung des zweiten Abschnitts des biologischen Gewebes aufweisen. Der Schritt der Wiederherstellung des festgelegten dynamischen Temperaturverlaufs in dem ersten Abschnitt des biologischen Gewebes wird unmittelbar nachdem beide, der erste und der zweite Abschnitt des biologischen Gewebes bestrahlt werden, durch Aufbringen von mehr Kryomittel auf den ersten Abschnitt unmittelbar nach der letzten Behandlung ausgeführt.

Die Erfindung besteht außerdem in einer Vorrichtung zur Laserbehandlung von biologischem Gewebe, die einen Impulslaser und ein steuerbares Element aufweist, um einen Strahl einer Kühlsubstanz zu einer Bestrahlungsstelle auf dem biologischen Gewebe zu schaffen. Eine Zeitsteuerung triggert den Impulslaser und das steuerbare Element, um den Impulslaser derart zu triggern, das ein festgelegter Laserimpuls ausgelöst wird, nachdem das steuerbare Element den Kühlsubstanz-Strahl schafft. Im Ergebnis wird die Bestrahlungsstelle des biologischen Gewebes dynamisch gekühlt, um selektiv die Laserbehandlung von Gewebeabschnitten der Bestrahlungsstelle zu gestatten. Bei dem veranschaulichten Ausführungsbeispiel ist der Impulslaser ein Blitzlampengepumpter Farbstoff-Impulslaser. Das steuerbare Element weist einen Kryomittel-Speicher und ein elektronisch gesteuertes Magnetventil auf, das mit dem Kryomittel-Speicher verbunden ist, um über eine vorgewählte Zeitdauer hinweg einen Strahl des Kryomittels adiabatisch auszulösen. Die Zeitsteuerung weist einen digitalen Verzögerungsgenerator auf. Die Zeitdauer des Strahls der Kühlsubstanz wird durch eine Triggervverzögerung bestimmt, die durch den mit dem steuerbaren Element und dem Impulslaser verbundenen digitalen Verzögerungsgenerator erzeugt wird.

Insbesondere ist die Erfindung ein Verfahren zur Laserbehandlung von Feuermal-Muttermalen in menschlicher Haut, die eine Epidermis, die Melanin enthält, und eine Dermis hat, welche die Feuermale enthält. Das Verfahren weist die Schritte des dynamischen Kühlens der Epidermis derart auf, daß der Beginn eines festgelegten Temperaturverlaufs innerhalb der Epidermis innerhalb einer Zeitdauer erzielt wird, die wesentlich kürzer als die Zeit der thermischen Diffusion zwischen dem Feuermal in der Dermis und der darüberliegenden Epidermis ist. Das Feuermal in der Dermis wird durch die Epidermis hindurch für eine Zeitdauer bestrahlt, die ausreichend ist, um selektiv die Hautblutgefäße innerhalb des Feuermals zu zerstören. Im Ergebnis wird das Feuermal ohne wesentliche biologische Schädigung an der Epidermis zerstört.

Die Erfindung und ihre verschiedenen Ausführungsbeispiele können nun in Verbindung mit den folgenden Zeichnungen besser veranschaulicht werden, wobei gleiche Elemente durch gleiche Bezugszeichen bezeichnet sind.

Fig. 1 ist eine sehr schematische geschnittene Seitenansicht von menschlichem Hautgewebe, das ein in der Dermis eingebettetes Feuermal aufweist.

Fig. 2 ist eine grafische Darstellung der Temperaturverläufe der dynamischen Kühlung und der Haut als eine Funktion der Tiefe entsprechend den Kryomittel-Strahlen von 10 bis 100 Millisekunden.

Fig. 3 ist eine vereinfachte Darstellung, welche den Gebrauch der Vorrichtung gemäß der Erfindung zur Ausführung des Verfahrens der Erfindung zeigt.

Fig. 4 ist eine empirische grafische Darstellung der mit Hilfe der Anwendung eines schnellen Infrarotdetektors von angrenzenden Feuermal-Teststellen an einem menschlichen Patienten erzielten Hautoberflächen-Temperaturmessungen, bei welchem die Teststelle gemäß der Erfindung dynamisch gekühlt wurde.

Fig. 5 ist eine grafische Darstellung der, wie in dem Fall gemäß Fig. 4, von einer Teststelle an dem gleichen Patienten erzielten Hautoberflächen-Temperaturmessungen, bei welchem die Teststelle nicht gekühlt wurde.

Fig. 6a ist eine Fotografie einer Feuermal-Teststelle bei einem menschlichen Patienten, die drei Reihen von bestrahlten Stellen aufweist, bei welchen die obere Reihe ungekühlt war und die unteren zwei Reihen gemäß der Erfindung dynamisch gekühlt wurden. Fig. 6a zeigt die Haut 10 Minuten nach der Laserbestrahlung.

Fig. 6b ist eine Fotografie der Teststellen gemäß Fig. 6a, 10 Tage nach der Laserbehandlung.

Fig. 6c ist eine Fotografie der Teststellen gemäß Fig. 6a, 6 Monate nach der Laserbehandlung.

Die Erfindung und ihre verschiedenen Ausführungsbeispiele werden nun hinsichtlich der folgenden detaillierten Beschreibung verständlich.

Das dynamische Kühlen der Epidermis eines Feuermal-Patienten, welcher sich der Lasertherapie unterzieht, erlaubt die Maximierung der thermischen Schädigung des Feurmals, während gleichzeitig die unspezifische Schädigung der normalen darüberliegenden Epidermis minimiert wird. Ein Kryomittel-Strahl wird für eine festgelegte kurze Zeitdauer in der Größenordnung von einigen zehn Millisekunden der Hautoberfläche zugeführt, so daß die Kühlung auf die Epidermis lokalisiert bleibt, während die Temperatur der tieferen Feuermalgefäße im wesentlichen unverändert bleibt. Das Ergebnis besteht darin, daß die epidermale Denaturierung und Nekrose, welche normalerweise an ungekühlten laserbehandelten Hautstellen auftritt, nicht auftritt und, daß eine klinisch signifikante Bleichung der Feuermale an den dynamisch gekühlten Stellen zeigt, daß eine selektive Laser-Fotothermolyse der Feuermal-Blutgefäße erreicht wird. Zusätzlich reduziert die dynamische epidermale Kühlung die Beschwerden des Patienten, die normalerweise mit der Therapie mit dem Blitzlampen-gepumpten Farbstoff-Impuls-laser verbunden sind.

Es wird angenommen, daß alle vorhergehend erprobten Verfahren zum Kühlen von laserbestrahlten Stellen, um die epidermale Schädigung zu verhindern, grundsätzlich aufgrund der thermischen Reaktion von Haut auf verlängerte Kühlung fehlgeschlagen sind, bei welcher eine Temperaturverteilung mit stationärem Zustand erzielt wird. Bei dem stationären Zustand oder der verlängerten Kühlung steigt die Innentemperatur linear von der Hautoberfläche hinunter in die subkutanen Schichten an. Deshalb reduziert die verlängerte Kühlung zusätzlich zur Kühlung der Epidermis die Umgebungstemperatur der tieferliegenden Feuermal-Blutgefäße. Jeder Anstieg der Schwelle für die epidermale Schädigung, der durch die Reduzierung der Temperatur erzielt wird, wird fast völlig durch die zusätzliche Energie ausgeglichen, die erforderlich ist, um die Feuermal-Blutgefäße auf eine ausreichende Temperatur zum Erreichen der selektiven Laser-Fotothermolyse zu erwärmen.

Mit Hilfe der dynamischen Kühlung gemäß der Erfindung kann die Epidermis selektiv gekühlt werden. Wenn der Hautoberfläche für eine geeignete kurze Zeitdauer, d. h. in der Größenordnung einiger zehn Millisekunden, ein Strahl aus Kryomittel zugeführt wird, bleibt die Kühlung auf die Epidermis lokalisiert, während die Temperatur der tieferen Feuermal-Blutgefäße unverändert bleibt. Es wird auf Fig. 2 Bezug genommen, die eine grafische Darstellung der Temperaturverläufe der dynamischen Kühlung in der Haut als eine Funktion der Tiefe bei Kryomittel-Strahlen von 10 bis 100 Mikrosekunden ist. Die vertikale Skala ist in Grad Celsius gezeigt, während die horizontale Skala die Tiefe im Gewebe in Millimetern ist.

Der Bereich 10 stellt die Position des epidermalen Melanin im allgemeinen dar. Der Bereich 12 bezeichnet schematisch die typische Tiefe, in welcher Feuermale gefunden werden. Die Kurve 14 ist der Temperaturverlauf, unmittelbar nachdem ein Kryomittel-Strahl von 10 Millisekunden der Teststelle zugeführt wurde, wie im folgenden beschrieben wird. Die Kurven 16, 18, 20 und 21 sind die Temperaturverläufe für Kryomittel-Strahlen von jeweils 20, 30, 50 und 100 Millisekunden. Es kann eingeschätzt werden, daß sich bei Kryomittel-Strahlen dieser Dauern im wesentlichen die gesamte auftretende Temperaturkühlung in der Fläche der Haut oberhalb des Feuermal-Bereichs 12 abspielt. Dabei sind die Temperaturen im Feuermal-Bereich 12 unverändert.

Wenn die Haut dynamisch gekühlt wird, so daß die Wärme mit einer konstanten Geschwindigkeit, der Wärmestromdichte  $F_0$  entfernt wird, ist die augenblickliche Hauttemperatur  $T_s$  durch die Gleichung (1) gegeben,

(1)

$$T_s(z,t) = T_i + \frac{F_0}{K} \left( 2 \sqrt{\frac{Xt}{\pi}} e^{-\frac{z^2}{4Xt}} - z \operatorname{erfc} \frac{z}{2\sqrt{Xt}} \right)$$

wobei  $z$  die Hauttiefe ist,  $T_i$  die Anfangstemperatur an der Hautoberfläche ist,  $K$  die Wärmeleitfähigkeit ist,  $X$  die Temperaturleitzahl ist und  $\operatorname{erfc}$  die komplementäre Fehlerfunktion ist. Aus der Gleichung (1) kann die Temperaturreduzierung der Hautoberfläche in Reaktion auf das dynamische Kühlen als

(2)

$$\Delta T_0 = T_i - T_s(t_z = 0, t_c) = \frac{2F_0}{K} (Xt_c/\pi)^{1/2}$$

gezeigt werden.

Daher ist die Reduzierung der Oberflächentemperatur proportional der Wärmestromdichte  $F_0$  und der Quadratwurzel der Kühlungszeit. Für eine gegebene Stromdichte muß die Bestrahlungszeit mit dem Kryomittel-Strahl  $t_c$  lang genug, um eine große  $T_0$  zu erzeugen, aber kurz genug sein, um eine Leitungskühlung der Feuermalgefäße im Bereich 12 zu vermeiden.

Fig. 3 ist eine sehr schematische Darstellung von einem Ausführungsbeispiel der Vorrichtung gemäß der Erfindung, mit welcher das vorhergehend beschriebene Verfahren praktiziert wird. Ein Test-Kryomittel, welches bei dem veranschaulichten Ausführungsbeispiel Tetrafluorethan  $C_2H_2F_4$  mit einem Siedepunkt von  $-26,5$  Grad Celsius ist und welches ein umweltverträglicher, nichttoxischer, nichtentflammbarer Freon-Ersatz ist, wird als ein Oberflächen-Kühlmittel verwendet. Kurze Kryomittel-Strahlen in der Größenordnung von einigen zehn Millisekunden werden über ein elektronisch gesteuertes Magnetventil 22 auf die Hautoberfläche zugeführt, wobei das Ventil von einem Kryomittel-Speicher 24 aus mit dem Test-Kryomittel versorgt wird.

Ein schneller Infrarotdetektor 26, welcher bei dem veranschaulichten Ausführungsbeispiel ein InSb-128  $\times$  128-Brennebenen-Array-Detektor ist, der im Wellenlängenbereich von 3–5 Mikrometern anspricht, wird verwendet, um die Hautoberflächen-Temperatur vor, während und nach dem Kryomittel-Strahl und dem Laserimpuls zu messen. Der Detektor 26 wird in dem System gemäß Fig. 3 als eine Einrichtung zum Bestätigen der Testergebnisse benutzt. Es ist verständlich, daß der Detektor 26 bei einem kommerziellen Ausführungsbeispiel der Erfindung weggelassen werden kann oder ein einfacherer und billigerer thermischer Detektor an seiner Stelle verwendet werden kann.

Der Detektor 26 wird mittels eines digitalen Verzögerungskreises 28 getriggert, wie er von Stanford Research Systems of Sunnyvale, Kalifornien, hergestellt wird. Das Magnetventil 22 wird in ähnlicher Weise zu einem Zeitpunkt  $-T_c$  gleichzeitig mit dem Detektor 26 getriggert. Zu einer Zeit  $t = 0$  wird ein Blitzlampen-gepumpter Farbstoff-Impuls laser 30 getriggert, der bei einer Wellenlänge von 585 Nanometern mit einer Impulsbreite von 450 Mikrosekunden arbeitet.

Die Bestrahlungszeit des Kryomittel-Strahls und das Intervall zwischen der Anwendung der Kryomittel-Strahlen und dem Beginn der Laserimpulse werden mittels des Verzögerungsgenerators 28 gesteuert und sind normalerweise kleiner als 1 Millisekunde. Der von dem Magnetventil 22 ausgelöste Kryomittel-Strahl besteht aus Kryomittel-Tröpfchen, die durch Verdampfung gekühlt werden, und aus Nebel, der durch adiabatische Ausdehnung von Dampf ausgebildet wird. Es wurde festgestellt, daß Tröpfchen aus Kryomittel eine bessere Wärmesenke als reines Kühlgas schaffen. Der Kryomittel-Strahl deckt an der Teststelle der Hautoberfläche eine ungefähr kreisförmige Zone von ungefähr 7 Millimeter im Durchmesser ab, die mit dem Laserpunkt konzentrisch ist, welcher ungefähr 5 Millimeter im Durchmesser beträgt. Natürlich können die Form, Größe und Anordnung des gekühlten Bereichs relativ zu dem bestrahlten Bereich in Einklang mit der Lehre der Erfindung gemäß der Anmeldung auf viele Arten verändert werden.

Die folgenden Ergebnisse wurden bei Human-Patienten mit Feuermalen erzielt, die der Standarduntersuchung und Einwilligungsprotokollen unterliegen. Teststellen wurden ausgewählt und mittels eines Haut-Markierschreibers auf eine Weise kenntlich gemacht, wie es in den Fotografien der Fig. 6a–c gezeigt ist. Es wurden bei jedem Patienten 18 Teststellen ausgewählt, von denen sechs ohne Kühlung bestrahlt wurden und von denen zwölf mit dynamischer Kühlung gemäß der Erfindung bestrahlt wurden. Die Stellen wurden in unauffälligen Sektoren des Feuermals ausgewählt, zum Beispiel unter dem Arm, welche im allgemeinen für die gesamte Läsion repräsentativ waren. Die sechs für die Laserbestrahlung mit dynamischer Kühlung ausgewählten Stellen wurden mittels des Lasers 30 bei einer maximalen Lichtdosis von ungefähr 10 Joule pro Quadratzentimeter bestrahlt. Die anderen zwölf Teststellen erhielten eine identische Laserbestrahlung, gefolgt von einem kurzen Kryomittel-Strahl in der Größenordnung von einigen zehn Millisekunden. Unbehandelte Flächen des Feuermals, die als eine Kontrolle dienten, erhielten keine Lichtbestrahlung. Die Teststellen wurden im Verlauf der Zeit beobachtet, um festzustellen, ob irgendwelche nachteilige Effekte auftraten und ob nachfolgend die Bleichung des Feuermals fortschritt. Jeder der Patienten wurde zu Beginn, um eine Grundaussage zu erhalten, und danach zweimal die Woche für vier Wochen und monatlich über sechs Monate hinweg nach der Laserbestrahlung beurteilt.

Fig. 4 und 5 veranschaulichen die Hautoberflächen-Temperaturverläufe, welche unter Verwendung des Infrarot-Detektors 26 an einer der Feuermal-Teststellen des Patienten gemessen wurden, und zwar an einer Teststelle, die durch einen Kryomittel-Strahl von 80 Millisekunden Dauer gekühlt wurde, wie in Fig. 4 gezeigt ist, und an einer ungekühlten Teststelle, wie in Fig. 5 gezeigt ist. Die grafischen Darstellungen von Fig. 4 und 5 waren für alle untersuchten Patienten typisch. Die vertikale Skala in Fig. 4 ist die Hauttemperatur in Grad Celsius und die Zeitskala ist horizontal in Millisekunden gezeigt, wobei der Laserimpuls zum Zeitpunkt 0 auftritt.

Fig. 4 zeigt, daß die Hautoberflächen-Temperatur vor der Laserbestrahlung an der gekühlten Teststelle um ungefähr 40 Grad Celsius reduziert wurde. Deshalb war die Ausgangs-Hautoberflächen-Temperatur vor der Laserbestrahlung an der gekühlten Stelle ungefähr  $-10$  Grad Celsius, gegenüber 30 Grad an der ungekühlten Stelle. Nach einer Lichtdosis von 10 Joule pro Quadratzentimeter von dem Laser stieg die Hautoberflächen-Temperatur sowohl an der gekühlten als auch an der ungekühlten Feuermalstelle kurz nach dem Zeitpunkt 0 um 80 Grad Celsius. Da jedoch an der gekühlten Stelle die Ausgangs-Hautoberflächen-Temperatur zu Beginn minus 10 Grad Celsius war, war die maximale Oberflächentemperatur, die an der gekühlten Stelle unmittelbar nach der Laserbestrahlung erzielt wurde, 70 Grad Celsius, gegenüber 110 Grad Celsius an der ungekühlten Stelle, wie in Fig. 5 gezeigt ist.

Mittels des Detektors 26 aufgenommene Infrarotbilder der ungekühlten Teststelle zeigen einen Temperaturanstieg unmittelbar nach der Laserbestrahlung mit anhaltender Oberflächenerwärmung, zeigen 90 Millisekunden später eine langsame Dissipation von nahe der Haut/Luft-Grenzfläche eingeschlossener Wärme. Mit Hilfe des Detektors 26 aufgenommene Bilder einer gekühlten Stelle zeigen unmittelbar nach der Laserbestrahlung beobachtete niedrigere Oberflächentemperaturen und das Eintreffen einer verzögerten thermischen Welle 90 Millisekunden nach der Bestrahlung, wenn die in dem Feuermal erzeugte Wärme sich allmählich aus den

verborgenen Blutgefäßen in Richtung auf die gekühlte Hautoberfläche ausbreitet. Folglich wird bei der Anwendung eines schnellen Infrarotdetektors durch das Verfahren gemäß der Erfindung außerdem ein Mittel zum Messen der Tiefe und Größe der unter der Oberfläche gelegenen Feuermalgefäße geschaffen.

Fig. 6a, welche 10 Minuten nach der Laserbestrahlung aufgenommen wurde, zeigt eine die thermische Schädigung an den ungekühlten Stellen 34 anzeigende Blasenbildung, und in Fig. 6b ist eine die epidermale Denaturierung und Nekrose anzeigende Schorfbildung 10 Tage nach der Laserbestrahlung gezeigt.

Im Gegensatz dazu werden an den gekühlten Stellen 36 in Fig. 6a, die 10 Minuten nach der Bestrahlung aufgenommen ist, oder in Fig. 6b, 10 Tage nach der Bestrahlung, keine das Gefüge betreffenden Hautoberflächen-Veränderungen festgestellt. Dynamisches epidermales Kühlen erlaubt die Bestrahlung der Feuermalhaut mit einer einfallenden Lichtdosis, bei der die Verursachung einer epidermalen Schädigung an ungekühlten Feuermal-Teststellen erwartet und nachfolgend bestätigt wurde. Wenn die Epidermis unmittelbar vor der Laserbestrahlung schnell von der Temperatur der umgebenden Hauttemperatur von ungefähr 30 Grad Celsius auf minus 10 Grad Celsius abgekühlt wurde, wird keine epidermale Schädigung festgestellt.

Wie in Fig. 6c gezeigt ist, welche eine Fotografie der Teststellen von Fig. 6a und 6b ist, die sechs Monate nach der Bestrahlung gezeigt werden, ist an den ungekühlten Stellen 34 und den gekühlten Stellen 36 eine klinisch signifikante Bleichung aufgetreten. Die Bleichung an den gekühlten Stellen zeigt, daß die selektive Laser-Photothermolyse stattgefunden hat. Eine derartige Bleichung bedeutet, daß mit der beschriebenen Laserbehandlung eine zum Zerstören der Feuermal-Blutgefäße notwendige ausreichende Kerntemperatur erreicht wurde. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Kühlung, die dem Ausgesetztsein eines kurzen Kryomittel-Strahls in der Größenordnung von einigen zehn Millisekunden folgt, vorzugsweise an der Epidermis lokalisiert ist, während die tiefere Temperatur der Feuermalgefäße unverändert bleibt.

Feuermal-Patienten, die sich einer Lasertherapie mit einem Blitzlampen-gepumpten Farbstoff-Impuls laser unterziehen, berichten in typischer Weise von Wahrnehmungen wie einem "heißen Nadelstich" oder einem "elastischen Band, das gegen die Haut schnappt". Der Pegel der Beschwerden ist energieabhängig und steigt mit hohen Lichtdosen und variiert auch mit der Empfindlichkeit der behandelten anatomischen Stelle. Die Schmerztoleranz nimmt im allgemeinen mit abnehmendem Alter des Patienten ab. Ein zusätzlicher Vorteil des dynamischen epidermalen Kühlens ist die Reduzierung und, in einigen Fällen, die Beseitigung dieser Beschwerden. Wenn die Epidermis unmittelbar vor der Laserbestrahlung mit Kryomittel-Strahlen von länger als 20 Millisekunden schnell abgekühlt wird, berichteten die Patienten der vorliegenden Untersuchung, daß sie "überhaupt nichts" fühlen. Mit einem Kryomittel-Strahl von ungefähr 5 Millisekunden behandelte Patienten berichten von einer signifikanten Verbesserung gegenüber dem mit der Lasertherapie mit dem Blitzlampengepumpten Farbstoff-Impuls laser verbundenen Beschwerdepegel.

Es gibt zwei Gründe für die von den Feuermal-Patienten berichtete Schmerzzreduzierung, wenn vor der Laserbehandlung die dynamische epidermale Kühlung angewandt wird. Erstens ist die unmittelbar nach der Laserbestrahlung erreichte maximale Oberflächentemperatur niedriger, und in einigen Fällen im Vergleich zu der ungekühlten Stelle an der gekühlten Stelle um 40 Grad Celsius niedriger. Zweitens verdampft auf die Laserbestrahlung folgend das auf der Haut verbleibende Kryomittel und fährt damit fort, die eingeschlossene Wärme durch die Haut/Luft-Grenzfläche hindurch zu entfernen. Deshalb fällt die Temperatur der Epidermis nach der Bestrahlung im Vergleich zu der ungekühlten Stelle an der gekühlten Stelle schneller ab.

Wie vorhergehend festgestellt wurde, werden die Ergebnisse gemäß Fig. 4 und 5 bei der Anwendung eines Kryomittelstrahls von 80 Millisekunden erzielt. Ähnliche Reduzierungen der Oberflächentemperatur sind jedoch bei der Anwendung von Strahlen mit kürzerer Dauer erreicht worden. Dies zeigt, daß der augenblickliche Temperaturabfall  $T_0$  vor der Laserbestrahlung nicht der einzige thermische Effekt ist, der für die beobachteten Ergebnisse verantwortlich ist. Aufgrund der Schaffung eines großen Temperaturgradienten nahe der Hautoberfläche ist die schnelle Entfernung der Wärme aus der Epidermis nach der Impuls laserbestrahlung sogar noch wichtiger.

Der Wärmeverlust von menschlicher Haut im Kontakt mit Luft ist unwesentlich, da Luft ein ausgezeichneter thermischer Isolator ist. Ohne Kühlung sammelt die sich aus der absorbierenden Melaninschicht und den Feuermal-Blutgefäßen ausbreitende Wärme nahe der Hautoberfläche an und erzeugt eine erhöhte Oberflächentemperatur, die für einige Zeit nach der Laserbestrahlung andauert. Die seitliche thermische Diffusion und die Kühlung durch die Blutperfusion beseitigt schließlich die nahe der Oberfläche aufgebaute Wärme, aber dies kann mehrere Sekunden dauern.

Es wird angenommen, daß die Entfernung der Wärme, die sich nahe der Hautoberfläche ansammelt, durch die Verdampfung der Kryomittel-Flüssigkeit ein wichtiges Element bei der dynamischen Kühlung ist. Das auf die Haut aufgebrachte Kryomittel erzeugt eine Wärmesenke unterhalb der Oberfläche der Haut, welche vor während und nach der Laserbestrahlung Wärme entfernen kann. Die Wärmesenke dauert solange an, wie das flüssige Kryomittel auf der Hautoberfläche verbleibt. Für jeden gegebenen Kryomittel-Strahl ist die Größe oder Kapazität der Senke proportional zu der Fläche zwischen der entsprechenden Temperaturkurve, die in Fig. 2 gezeigt ist, und einer horizontalen Linie bei der umgebenden Hauttemperatur von ungefähr 30 Grad Celsius. Dies ist in Fig. 2 als eine gestrichelte Fläche 38 für einen Kryomittel-Strahl von 10 Millisekunden dargestellt.

Ein Ziel ist somit, mittels der dynamischen Kühlung eine Wärmesenke zu erzeugen, welche die eingeschlossene Wärme schnell entfernen kann, ohne die Feuermal-Blutgefäße im Bereich 12 zu kühlen. Ein wichtiger Faktor beim Entziehen von Wärme aus der Haut ist der Temperaturgradient, der nahe der Hautoberfläche geschaffen wird. Je steiler der Gradient ist, desto schneller wird eine gegebene Wärmemenge entzogen. Folglich sollte das Kryomittel, um einen Erfolg zu erzielen, so schnell wie möglich einen großen Abfall der Oberflächentemperatur erzeugen. Außerdem kann die Menge des zugeführten Kryomittels gesteuert werden, und folglich wird die restliche Wärme durch Kryomittel entfernt, das nach der Laserbestrahlung auf der Hautoberfläche zurückgeblieben ist. Wenn zusätzliche Wärme entfernt werden muß, kann unmittelbar nach der Laserbestrahlung mehr

Kryomittel zugeführt werden. Folglich wird bei der vorliegenden Erfindung nicht nur unmittelbar vor der Laserbestrahlung ein Kryomittel-Strahl beabsichtigt, sondern auch ein oder mehrere Kryomittel-Strahl(en) danach.

Die Komplexität des dynamischen Kühlprozesses rechtfertigt eine sorgfältige Auswahl des Kryomittels und eine Optimierung von verschiedenen Kühlparametern. Gemäß der Erfindung wird das Kryomittel auf der Basis der folgenden Faktoren ausgewählt. Das Kryomittel muß aufweisen: (1) eine ausreichende Adhäsion, um einen guten Oberflächenkontakt mit der Haut aufrechtzuerhalten, (2) eine hohe Wärmeleitfähigkeit, so daß die Epidermis vor der Laserbehandlung sehr schnell gekühlt werden kann, (3) einen niedrigen Siedepunkt, um an der Oberfläche einen großen Temperaturgradienten zu erzeugen, (4) eine große Verdampfungskälte, um die Verdampfungskühlung der Epidermis nach der Laserbestrahlung zu unterstützen und (5) keine nachteiligen Wirkungen auf Gesundheit und Umwelt. Obgleich bei dem veranschaulichten Ausführungsbeispiel der Gebrauch von Tetrafluorethan beschrieben wurde, könnten viele andere Kryomittel mit ähnlichen Resultaten als Ersatz verwendet werden, vorausgesetzt, daß diese einen oder mehrere der vorhergehend genannten Faktoren in ihren Eigenschaften aufweisen.

Außerdem kann gemäß der Erfindung die Selektivität des dynamischen Kühlens der Epidermis durch das Steuern von: (1) der Dauer des Kühlstrahls oder -strahlen, (2) der Menge von auf der Hautoberfläche abgelagerten Kryomittels, so daß der Effekt der Verdampfungskühlung maximiert werden kann, und (3) der zeitlichen Abstimmung der dynamischen Kühlung relativ zur Laserbestrahlung optimiert werden.

Ferner wird erwartet, daß die Verwendung beim Einsatz eines tragbaren Handstücks maximiert werden kann, welches eine Laserfaser zusammen mit einem Miniatur-Magnetventil enthält, um zeitlich Kryomittel-Strahlen auf die Haut auszulösen. In diesem Falle würde anstelle des Magnetventils 22 und des Laserzuführungs-Handstücks 32 gemäß Fig. 4 eine einzelne per Hand gehaltene Einheit verwendet werden. Der Gebrauch eines einzelnen Instruments, um sowohl ausgerichtete Kryomittel-Strahlen zu schaffen, um bestimmte Flächen der Haut relativ zu dem bestrahlten Punkt selektiv zu kühlen, als auch den Laserstrahl zu schaffen, wird ausdrücklich erwogen.

Die Wichtigkeit der dynamischen epidermalen Kühlung hat eine breite Bedeutung für die Entwicklung vom zukünftigen Lasersystemen für die Feuermal-Therapie. Gegenwärtig ist es nur bei einem kleinen Teil der Patienten möglich, eine 100prozentige Ausbleichung ihrer Feuermale zu realisieren, selbst wenn sie sich mehreren Laserbehandlungen unterziehen. Ein Grund für Behandlungsfehler war die unzulängliche Wärmeerzeugung innerhalb großer Feuermal-Blutgefäße. Eine in dem veranschaulichten Ausführungsbeispiel gezeigte Impulsdauer von 450 Mikrosekunden ist zu kurz, um ausreichend hohe Kerntemperaturen über Zeitdauern zu erzeugen, welche lang genug sind, um große Feuermal-Blutgefäße irreversibel zu zerstören. Bei Lasersystemen, bei denen die vorliegende Erfindung mit Impulsdauern in der Größenordnung von einigen Millisekunden angewandt wird, wird ein verbessertes therapeutisches Ergebnis erwartet. Obgleich bei längeren Impulsdauern größere Feuermal-Blutgefäße mit Sicherheit zerstört werden, erzeugen derartige Lasersysteme aufgrund der unspezifischen Absorption durch das Melanin und die Wärmeabstrahlung von der geschädigten Gefäßen auch eine größere epidermale Schädigung. Folglich ist in dem Geltungsbereich der Erfindung die selektive Kühlung und der Schutz der darüberliegenden Epidermis während Bestrahlungen mit längeren Impulsen enthalten.

Bei der vorliegenden Erfindung wird zum Beispiel zusätzlich zu sich wiederholenden Ablaufmustern von impulsartigen Kryomittel-Strahlen auf die Laserstelle das Waschen bzw. Abspülen der Laserstelle vor, während und nach der Laserbestrahlung erwogen. Das Protokoll bzw. der Ablauf, in welchem die Kühlschubstanz aufgebracht wird, um die Wärmesenke auf der Epidermis-Oberfläche zu erzeugen, ist bei der Erfindung nicht eingeschränkt oder begrenzt, solange nur die Zeit zwischen dem Beginn des Auftretens der Kühlung der Epidermis und der Auslösung des Lasers im Vergleich mit der Zeit der thermischen Diffusion des biologischen Auftreffziels, das thermisch zu zerstören ist, oder in diesem Fall, des Feuermals, kurz ist.

Ferner ist verständlich, daß, obgleich die vorliegende Erfindung im Zusammenhang mit Feuermalen beschrieben worden ist, die Anwendung der dynamischen Kühlung in Verbindung mit der Laserchirurgie auch bei vielen unterschiedlichen Anwendungsbereichen auf dem Gebiet der Dermatologie, wie zum Beispiel der Laserbehandlung von Tätowierungen und epidermalen und dermalen Melanosen, auf dem Gebiet der Ophthalmologie wie zum Beispiel der Kornea-Chirurgie, der Orthopädie und auf dem Gebiet der Zahnheilkunde direkt angewandt werden kann. Das Verfahren und die Vorrichtung können in jedem Fall angewandt werden, bei dem es wichtig ist, die Temperatur oder thermische Schädigung bei angrenzenden oder darüberliegenden Geweben auf einem niedrigen Niveau bei zubehalten, während andere Zielgewebe erwärmt oder thermisch beeinflußt werden.

Es können viele Abänderungen und Modifikationen durch Fachleute vorgenommen werden, ohne sich von dem Sinn und dem Geltungsbereich der Erfindung zu entfernen. Deshalb ist verständlich, daß das veranschaulichte Ausführungsbeispiel nur zum Zweck der Erklärung anhand eines Beispiels dargelegt worden ist, und keine Einschränkung der durch die folgenden Ansprüche definierten Erfindung darstellt. Die folgenden Ansprüche sind deshalb derart zu verstehen, daß sie nicht nur die Kombination von Elementen, welche wörtlich dargelegt sind, sondern aller äquivalenten Elemente zum Ausführen der im wesentlichen gleichen Funktion auf die im wesentlichen gleiche Weise, um im wesentlichen das gleiche Ergebnis zu erzielen, einschließen. Die Ansprüche sind folglich derart zu verstehen, daß sie das, was im vorhergehenden speziell veranschaulicht und beschrieben wurde, was dem Begriff nach äquivalent ist, und auch, was im wesentlichen die Grundidee der Erfindung beinhaltet, enthalten.

Das dynamische Kühlen der Epidermis eines Feuermal-Patienten, welcher sich der Lasertherapie unterzieht, erlaubt die Maximierung der thermischen Schädigung des Feuermals, während gleichzeitig die unspezifische Schädigung der normalen darüberliegenden Epidermis minimiert wird. Ein Kryomittel-Strahl wird für eine festgelegte kurze Zeitdauer in der Größenordnung von einigen zehn Millisekunden der Hautoberfläche zugeführt, so daß die Kühlung auf die Epidermis lokalisiert bleibt, während die Temperatur der tieferen Feuermalge-



fäße im wesentlichen unverändert bleibt. Das Ergebnis besteht darin, daß die epidermale Denaturierung und Nekrose, welche normalerweise an ungekühlten laserbehandelten Hautstellen auftritt, nicht auftritt und, daß eine klinisch signifikante Bleichung der Feuermale an den dynamisch gekühlten Stellen zeigt, daß eine selektive Laser-Fotothermolyse der Feuermal-Blutgefäße erreicht wird. Zusätzlich reduziert die dynamische epidermale Kühlung die Beschwerden des Patienten, die normalerweise mit der Therapie mit dem Blitzlampen-gepumpten Farbstoff-Impuls laser verbunden sind.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Ausführung der Laserbehandlung von biologischen Geweben mit den Schritten:  
Kühlen eines ausgewählten Abschnitts des biologischen Gewebes für eine festgelegte erste Zeitdauer, um einen festgelegten Temperaturgradienten des dynamischen instabilen Zustands durch das Gewebe hindurch zu erzeugen, so daß im wesentlichen nur der ausgewählte Abschnitt des biologischen Gewebes um mindestens einen festgelegten minimalen Temperaturabfall gekühlt wird, wobei der festgelegte dynamische Temperaturgradient durch die Aufbringung eines Kryomittel-Strahls auf das biologische Gewebe für die erste Zeitdauer auf eine Stelle, welche später für eine festgelegte zweite Zeitdauer bestrahlt wird, erzeugt wird, und  
unmittelbar nach der ersten Zeitdauer erfolgtem Bestrahlen eines ersten und eines zweiten Teils des ausgewählten Abschnitts des biologischen Gewebes für eine zweite Zeitdauer, um den zweiten Teil des biologischen Gewebes thermisch zu behandeln, während der erste Teil des biologischen Gewebes im wesentlichen unbeschädigt bleibt,  
wodurch der zweite Teil des ausgewählten Abschnitts des biologischen Gewebes ohne Schädigung des ersten Teils laserbehandelt werden kann.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der erste Teil angrenzend dem zweiten Teil ist und der Schritt der Bestrahlung des zweiten Teils den Schritt der Bestrahlung des ersten Teils des biologischen Gewebes durch den ersten Teil hindurch aufweist.
3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das biologische Gewebe Haut ist, wobei der erste Teil die Epidermis ist und der zweite Teil die Dermis ist, die unterhalb des in der Epidermis enthaltenen Melanins liegt, und wobei der Schritt der Schaffung eines festgelegten dynamischen Temperaturverlaufs im wesentlichen nur in der Epidermis einen dynamischen Kühlverlauf schafft.
4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Kryomittel-Strahl den Schritt der Anordnung von Kryomittel-Tröpfchen an der Stelle aufweist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Schritt der Schaffung des Kryomittel-Strahls einen Kryomittel-Nebel an der Stelle anordnet.
6. Verfahren nach Anspruch 1, das ferner den Schritt der Schaffung einer thermischen Wärmesenke aufweist, die thermisch an den ersten Teil des biologischen Gewebes gekoppelt ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei der Schritt der Schaffung einer thermischen Wärmesenke den Schritt der wesentlichen Beseitigung einer Luft/Oberflächen-Isolationsbarriere an dem ersten Teil des biologischen Gewebes aufweist.
8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Schritt der Bereitstellung des Kryomittel-Strahls zu dem ersten Teil des biologischen Gewebes den Schritt der Aufbringung einer Flüssigkeit mit einer festgelegten Kühltemperatur auf die Oberfläche des ersten Teils des biologischen Gewebes aufweist, wobei die Flüssigkeit einen Siedepunkt unterhalb der normalen Temperaturen des ersten Teils des biologischen Gewebes hat, und wobei die erste festgelegte Zeitdauer des Kryomittel-Strahls eine Zeitdauer ist, die ausreicht, um an der Oberfläche des ersten Teils des biologischen Gewebes ungefähr einen Temperaturabfall von 40-50 Grad Celsius zu schaffen.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die Dauer des Kryomittel-Strahls die Größenordnung von einigen zehn Millisekunden hat.
10. Verfahren nach Anspruch 1, das ferner den Schritt der Wiederherstellung eines festgelegten dynamischen Temperaturverlaufs in dem ersten Teil des biologischen Gewebes nach der Bestrahlung des zweiten Teils des biologischen Gewebes aufweist, wobei der erste und der zweite Teil des biologischen Gewebes thermisch gekoppelt sind.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der Schritt der Wiederherstellung des festgelegten dynamischen Temperaturverlaufs in dem ersten Teil des biologischen Gewebes unmittelbar nachdem beide, der erste und der zweite Teil des biologischen Gewebes bestrahlt werden, durch Aufbringen von mehr Kryomittel auf den ersten Abschnitt unmittelbar nach dessen Laserbehandlung, ausgeführt wird.
12. Vorrichtung zur Laserbehandlung von biologischem Gewebe, mit einem Impuls laser (30),  
einer steuerbaren Einrichtung, um für eine festgelegte Zeitdauer einen Strahl einer Kühlschubstanz zu einer Bestrahlungsstelle auf dem biologischen Gewebe zu schaffen, und  
einer Zeitsteuerung zum Triggern des Impuls lasers (30) und der steuerbaren Einrichtung, um den Impuls laser (30) derart zu triggern, daß für eine zweite festgelegte Zeitdauer, unmittelbar nachdem die steuerbare Einrichtung den Kühlschubstanz-Strahl schafft, ein festgelegter Laserimpuls ausgelöst wird, so daß ein in dem biologischen Gewebe erzeugter Temperaturgradient des instabilen Zustands im wesentlichen die Temperaturverteilung in dem biologischen Gewebe kennzeichnet, wenn der Laserimpuls ausgelöst wird,  
wodurch die Bestrahlungsstelle des biologischen Gewebes dynamisch gekühlt wird, um die Laserbehandlung von Gewebeabschnitten der Bestrahlungsstelle selektiv zu gestatten.
13. Vorrichtung nach Anspruch 12, wobei der Impuls laser ein Blitzlampen-gepumpter Farbstoff-Impuls laser

ist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, wobei die steuerbare Einrichtung einen Kryomittel-Speicher (24) und ein elektronisch gesteuertes Magnetventil (22) aufweist, das mit dem Kryomittel-Speicher (24) verbunden ist, um über die erste festgelegte Zeitdauer hinweg einen Strahl des Kryomittels adiabatisch auszulösen.

15. Vorrichtung nach Anspruch 13, wobei die Zeitsteuerung einen digitalen Verzögerungsgenerator (28) aufweist, wobei die erste festgelegte Zeitdauer des Strahls der Kühle substanz durch eine Triggervverzögerung bestimmt wird, die durch den mit der steuerbaren Einrichtung und dem Impulslaser (30) verbundenen digitalen Verzögerungsgenerator (28) erzeugt wird. 5

16. Verfahren zur Laserbehandlung von Feuermal-Muttermalen in menschlicher Haut, die eine Epidermis, die Melanin enthält, und eine Dermis hat, welche die Feuermale enthält, mit den Schritten: 10  
dynamisches Kühlen der Epidermis derart, daß der Beginn eines festgelegten Temperaturverlaufs des instabilen Zustands innerhalb der Epidermis innerhalb einer ersten Zeitdauer erzielt wird, die wesentlich kürzer als die Zeit der thermischen Diffusion zwischen dem Feuermal in der Dermis und der darüberliegenden Epidermis ist, und

unmittelbar danach erfolgendes Bestrahlen des Feuermals in der Dermis durch die Epidermis hindurch für eine zweite Zeitdauer, die ausreichend lang ist, um selektiv die Hautblutgefäße innerhalb des Feuermals zu zerstören, aber für eine Zeitdauer, die geringer als die Zeit der thermischen Diffusion zwischen der Epidermis und der Dermis ist, 15

wobei das Feuermal ohne wesentliche biologische Schädigung der Epidermis zerstört wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die Epidermis dadurch dynamisch gekühlt wird, daß die Epidermis einem Strahl aus Kryomittel ausgesetzt wird, um innerhalb der ersten festgelegten Zeitdauer einen festgelegten Temperaturverlauf des instabilen Zustands auf der Epidermis zu schaffen. 20

18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei die erste festgelegte Zeitdauer die Größenordnung von einigen zehn Millisekunden hat.

19. Verfahren gemäß Anspruch 18, wobei der festgelegte Temperaturverlauf des instabilen Zustands am Ende der ersten festgelegten Zeitdauer eine Hautoberflächen-Temperatur von mindestens 40 Grad Celsius unterhalb der normalen Hauttemperatur aufweist. 25

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

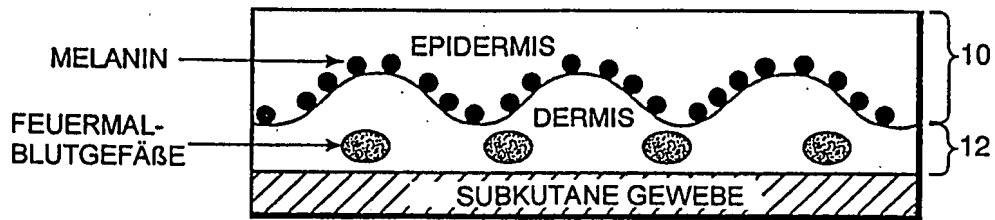


FIG. 1

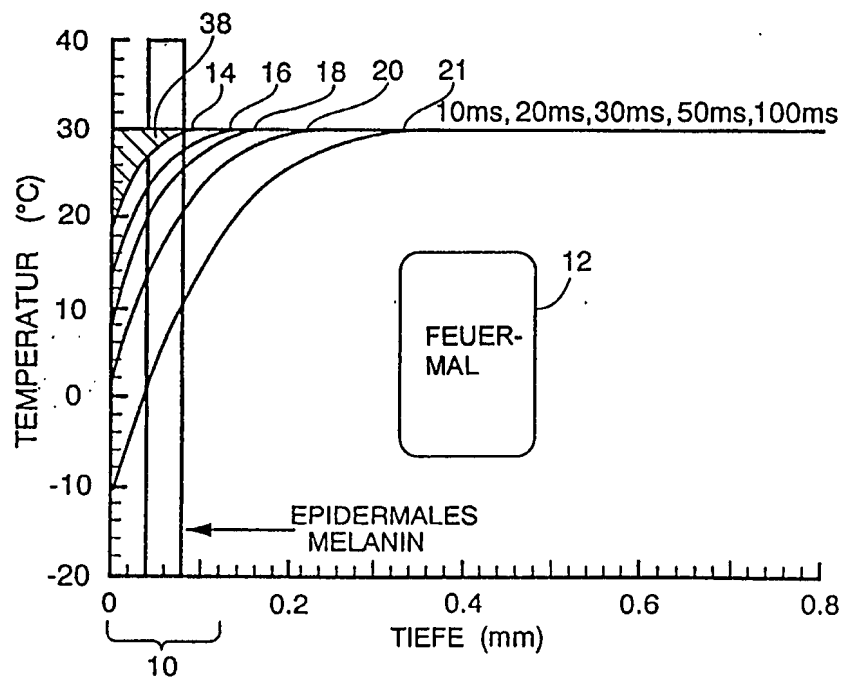


FIG. 2

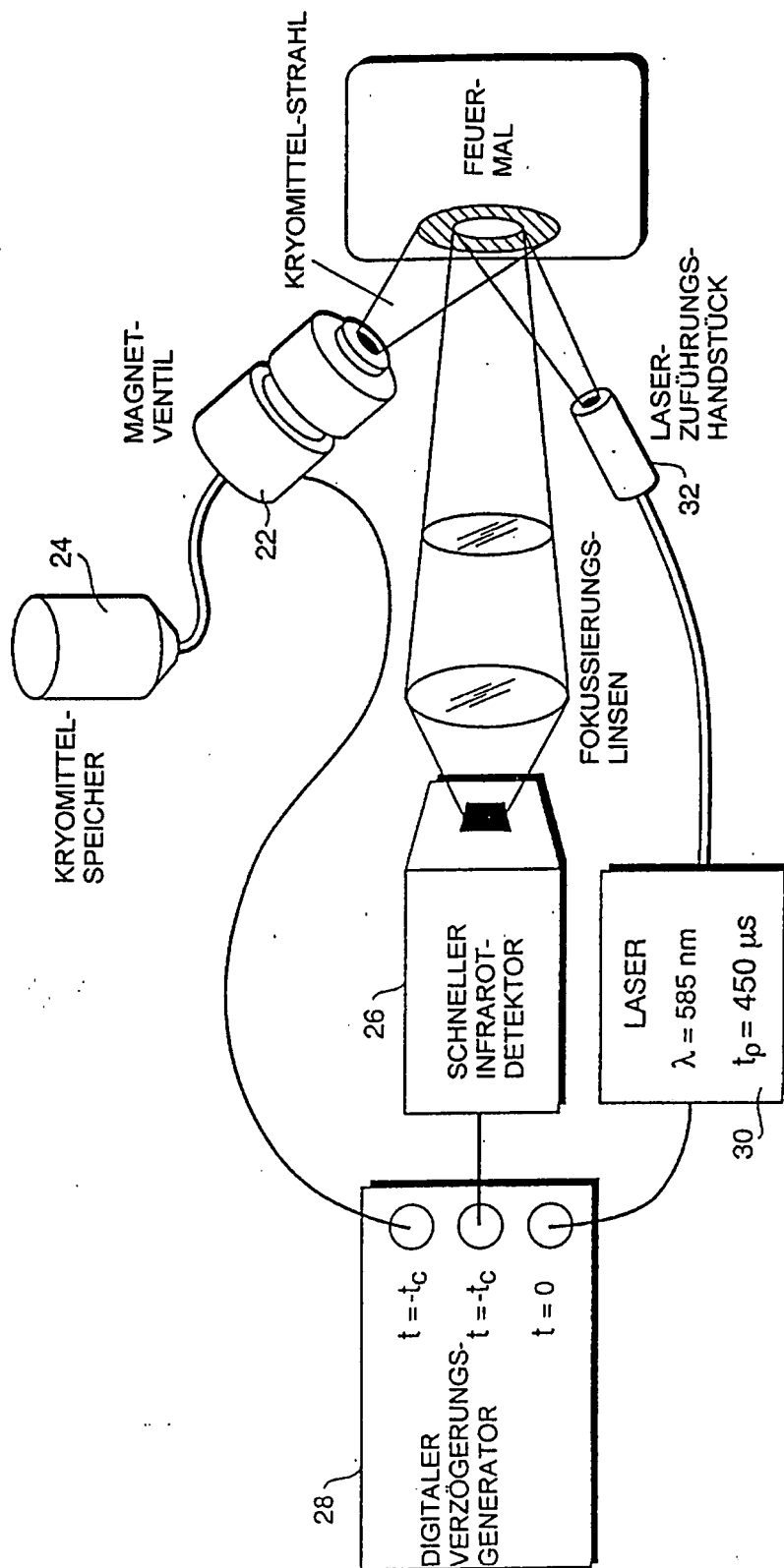


FIG. 3

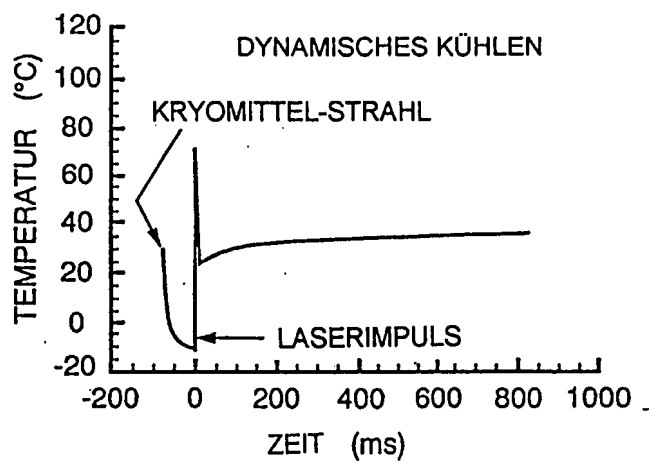


FIG. 4

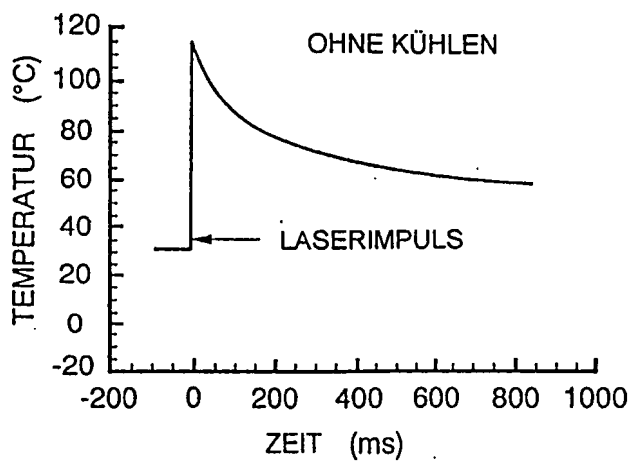


FIG. 5

*FIG. 6a*

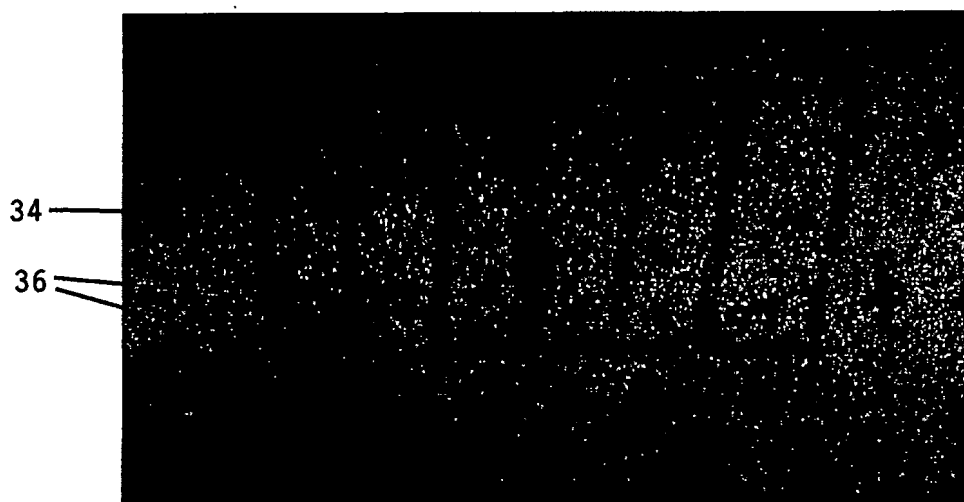


FIG. 6b





FIG. 6c

